Die klinische Bewertung von Schnellmethoden zur Bestimmung des Harnzuckers und Harnacetons

Walburga Wirth

1962

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Die klinische Bewertung von Schnellmethoden zur Bestimmung des Harnzuckers und Harnacetons

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walburga Wirth
aus München

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 6.2.1962

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Material und Methodik

III. Ergebnisse

IV. Diskussion: a) Besprechung der vorliegenden Befunde anderer Autoren

b) Besprechung der eigenen Ergebnisse

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546824_0039

I. EINLEITUNG

Die Verwendung von bestimmten Untersuchungsmitteln zur raschen Stellung der Diagnose wird für den Arzt stets von Interesse sein, sofern solche Testverfahren neben dem Vorteil der Schnelligkeit der Durchführung auch den der Genauigkeit besitzen. Selbst wenn es bei der überwiegenden Zahl der Krankheiten nicht möglich ist, allein durch die Anwendung einzelner Untersuchungsmethoden zu einer endgültigen Diagnose zu kommen, so gibt es dennoch Erkrankungen, bei denen allein auf Grund bestimmter typischer Laboratoriumsbefunde die Diagnose zumeist als gesichert gelten kann.

Zu diesen Krankheiten gehört auch der Diabetes mellitus, für dessen Diagnostizierung die Bestimmung der Blut- und Harnzuckerwerte, sowie der Nachweis von Acetonkörpern von entscheidender Bedeutung sind. Während bisher alle Versuche, eine brauchbare, auch vom Laien durchführbare Schnellmethode zur Ermittlung der Konzentration der Blutglucose fehlgeschlagen sind, existieren Testverfahren zum Nachweis der Glucose und des Acetons im Harn, deren Bedeutung nicht nur für den Arzt, sondern auch für den Patienten gross sein könnte: Für den Arzt wäre es wichtig, für seine Routinediagnostik einen leicht durchführbaren Harnzuckernachweis zu besitzen, um damit auch bei jenen Patienten, die nicht über die typischen Beschwerden klagen, die relativ häufigen Fälle von leichtem Diabetes mellitus festzustellen. Ein schneller und genauer Nachweis von Aceton im Harn könnte neben der Harnzuckerbestimmung weitere Aufschlüsse über das Ausmass einer möglichen diabetischen Stoffwechselstörung geben. Die Anwendung eines solchen einfachen Schnellverfahrens zum Nachweis von Aceton im Harn könnte auch von geschulten Zuckerkranken, die über die Gefahren des Auftretens einer Ketose belehrt wurden, zu Hause regelmässig durchgeführt werden. Schliesslich wäre für solche Diabetiker eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung des Harnzuckers für die häusliche Kontrolle wünschenswert, um nicht nur in grossen Abständen, also alle 4 - 6 Wochen, sondern möglichst täglich über ihre Stoffwechselsituation informiert zu sein und entsprechende Massnahmen selbst durchzuführen oder durch den behandelnden Arzt einleiten zu lassen.

Die sogenannten Schnelldiagnostika CLINISTIX, CLINITEST und ACETEST stellen Methoden dar, die sich gemäss unserer oben gemachten Ausführungen zu qualitativen und quantitativen Harnzuckerbestimmung sowie zum qualitativen und - mit Einschränkung - quantitativen Nachweis von Aceton im Harn anbieten. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, an Hand des Untersuchungsmaterials der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München, die Brauchbarkeit der genannten Schnelldiagnostika zu überprüfen und dabei im einzelnen für jede Testsubstanz zu folgenden drei Fragen Stellung zu nehmen:

1.) Sind die mit dem Schnelldiagnostikum erzielten Resultate, verglichen mit denen der herkömmlichen Methoden, hinreichend genau?

2.) Bedeutet die Einführung des Schnelltestes in die Diagnostik insofern einen Vorteil, als die Durchführung der Methode einfacher und zeitsparender ist als die Anwendung der bisherigen Verfahren?

3.) Erscheint es zweckmässig, den Patienten mit der Durchführung der Schnellmethode für häusliche Kontrollen vertraut zu machen?

II. MATERIAL UND METHODIK

Zur Untersuchung gelangten jeweils Harnproben, die entweder der Gesamtmenge des über 24 Stunden gesammelten Harns von Diabetikern entstammten oder von nichtdiabetischen Versuchspersonen bzw. Patienten abgegeben worden waren.

a) qualitativer Harnzuckernachweis mit Hilfe der CLINISTIX - Methode.

Bei CLINISTIX handelt es sich um schmale, 6 cm lange Papierstreifen, deren Ende imprägniert ist und die spezifisch auf Glucose reagieren. Man taucht das imprägnierte Ende in den zu untersuchenden Harn. Bei positivem Befund verfärbt sich der imprägnierte Teil des Streifens blau. Die Imprägnation der Streifen besteht aus Glucose-Oxydase, Peroxydase und o-Tolidin. In Gegenwart von Glucose-Oxydase wird Glucose zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxyd umgesetzt. Wasserstoffperoxyd verwandelt in Gegenwart des Enzyms Peroxydase o-Tolidin in sein blaues Chromophor. CLINISTIX spricht als hochempfindlicher enzymatischer Test schon auf eine Konzentration von 0,1% Glucose im Harn an. 1000 Harne wurden mit CLINISTIX untersucht. Als Vergleichsmethode wählten wir die in der Praxis eingeführte Probe nach Fehling, die bekanntlich nicht glucosespezifisch ist, sondern eine Aussage über das Vorkommen aller reduzierenden Substanzen im Harn macht.

b) quantitativer Harnzuckernachweis mit Hilfe der CLINITEST - Methode.

Mit CLINITEST-Tabletten kann man einen genormten Farbtest durchführen; er dient der semiquantitativen Bestimmung von Zucker im Harn. Die einfache Handhabung erfordert lediglich ein Reagenzglas und eine geeichte Tropfpipette. Mit dem senkrecht gehaltenen Tropfenzähler werden 5 Tropfen Urin und 10 Tropfen Wasser in das Reagenzglas gegeben; anschliessend bringt man eine CLINITEST-Tablette in die Flüssigkeit ein. Man beobachtet nun die Reaktion, die unten ausführlich beschrieben wird und vergleicht ca. 15 Sekun-

den nach Beendigung der Schaumbildung die verfärbte Flüssigkeit mit einer Farbskala. Auf der einheitlich graduierten Farbskala sind Zuckerkonzentrationen von 0,25% - 2% ablesbar. Aus der Beobachtung des Farbänderungsablaufes kann ferner erkannt werden, ob eine Zuckerkonzentration über 2% vorliegt. Bei Konzentrationen von mehr als 2% Harnzucker wird eine Verdünnung in der Weise durchgeführt, dass man von den angegebenen 5 Tropfen Harn eine bestimmte Tropfenzahl durch Wasser ersetzt. Dementsprechend wurde zu einer Verdünnung geraten (1), bei der 4 der 5 Tropfen Harn durch Wasser ersetzt werden. Wir modifizierten dieses Verfahren, indem wir nicht nur 4, sondern auch 3, 2 oder 1 Tropfen Harn durch Wasser ersetzten und damit also Verdünnungen auf 1/5, 2/5, 3/5 und 4/5 erhielten. Die nach Einbringen der Tablette in die Flüssigkeit anlaufende exotherme Reaktion macht den Untersucher unabhängig von jeder äusseren Wärmequelle. CLINITEST-Tabletten reagieren nicht nur mit Glucose, sondern auch mit anderen reduzierenden Substanzen. Die Tabletten bestehen aus Kupfersulfat, Zitronensäure, Natriumhydroxyd und Natriumkarbonat. Natriumkarbonat und Zitronensäure bilden zusammen Schaum und erleichtern so die schnelle Auflösung der Tabletten. Bei Anwesenheit von reduzierenden Substanzen im Harn wird Kupfersulfat in Kupferoxyd verwandelt, das je nach Konzentration dieser reduzierenden Substanzen die Flüssigkeitsfarbveränderung hervorruft. Natriumhydroxyd liefert Alkali. Bei der Umsetzung von Natriumhydroxyd mit Zitronensäure entsteht die für den Reaktionsablauf nötige Wärme. Mit der CLINITEST-Methode wurden 502 Harne untersucht, von denen 448 positiv reagierten. Als Vergleichsmethode diente die polarimetrische Bestimmung des Harnzuckers.

c) qualitativer und semiquantitativer Acetonnachweis mit Hilfe der ACETEST - Methode.

ACETEST-Tabletten erlauben einen schnellen, sauberen und zuverlässigen Nachweis von Ketonkörpern (Aceton und Acetessigsäure) im Harn. Ein Tropfen Urin wird auf eine ACETEST-Tablette gebracht und bewirkt bei positivem Befund eine Farbreaktion, die nach genau 30 Sekunden abzulesen ist. ACETEST-Tabletten reagieren als hochempfindlicher Farbtest schon auf sehr geringe Mengen von Ketonkörpern; andere Substanzen ergeben keine positive Reaktion. Die der Originalpackung beigegebene Farbtafel darf als Richtschnur für die Menge der ausgeschiedenen Ketonkörper betrachtet werden. Die Bestandteile der ACETEST-Tabletten sind Natriumnitroprussid, Aminoessigsäure, Dinatriumphosphat und Lactose. Acetessigsäure und Aceton bilden mit Natriumnitroprussid in Anwesenheit von Aminoessigsäure einen Farbkomplex. Natriumphosphat sorgt für die Einhaltung des für die Reaktion geeigneten PH-Wertes. Lactose erhöht die Farbqualität. Mit ACETEST-Tabletten wurden 100 acetonhaltige Harne untersucht. Als Vergleichsmethode diente eine Modifikation der Legal'schen Probe; dabei werden 1 Messer-

spitze Natriumnitroprussid (in Pulverform), 1 Messerspitze Ammonium sulfuricum p.A. (in kleinen Kristallen) mit 5 ccm Harn und 2 ccm 25%igem Ammoniak unter kräftigem Schütteln gemischt. Bei positivem Befund kommt es zu einer mehr oder weniger starken Rotfärbung.

III. ERGEBNISSE

a) CLINISTIX.

Insgesamt wurden 1000 Harnproben mit CLINISTIX auf das Vorkommen von Glucose untersucht. Es handelte sich dabei um 953 Proben von Diabetikern und um 47 Proben von Nichtdiabetikern. Sowohl diese 47 Proben von stoffwechselgesunden Personen wie auch weitere 451 Proben von harnzuckerfrei eingestellten Diabetikern erwiesen sich bei Prüfung mit CLINISTIX, CLINITEST und Fehling'scher Probe als frei von Glucose. Das Verhalten der CLINISTIX-positiven Proben im Vergleich zu den Resultaten anderer Methoden ist aus Abb. I ersichtlich.

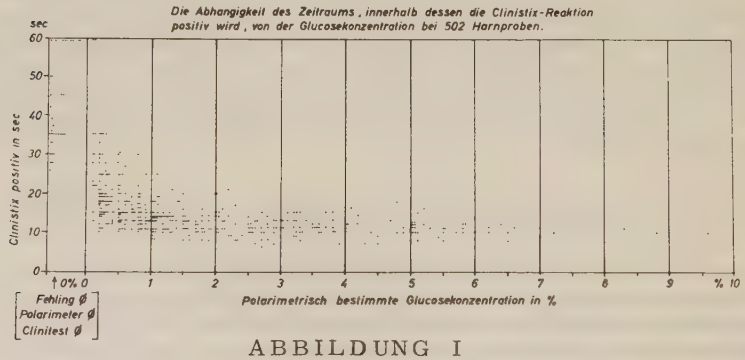

ABBILDUNG I

b) CLINITEST.

Von 502 CLINISTIX-positiven Harnproben erwiesen sich 54 als negativ bei der Prüfung mit der CLINITEST-Methode sowie mit der Fehling'schen Probe und der polarimetrischen Bestimmung der Glucosekonzentration im Harn. Es ergab sich in jedem Falle eine Übereinstimmung der CLINITEST-Methode mit der Fehling'schen Probe hinsichtlich der allgemeinen Bewertung "positiv" oder "negativ". Wie vom Hersteller angegeben (siehe Methodik), soll die CLINITEST-Methode bei einer Harnzuckerkonzentration bis zu 2% in der beschriebenen Weise den quantitativen Harnzuckernachweis ermöglichen, wäh-

rend es bei einer Glucosekonzentration über 2% der Verdünnung bedarf. Deswegen haben wir bei einer Aufschlüsselung unserer Ergebnisse unterschieden zwischen Harnen, die unter 2% Glucose enthielten (siehe Abb. II) und Harnen, deren Glucosekonzentration mehr als 2% betrug (siehe Abb. III).

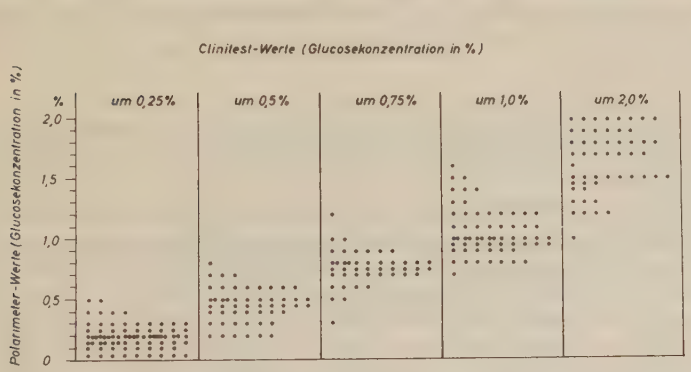

ABBILDUNG II

Bei den höherprozentigen Harnen unterschieden wir ausserdem zwischen den Resultaten, die wir mit dem CLINITEST-Verfahren bei der Verdünnung auf 1/5 erhielten, und jenen Ergebnissen, die mit der schwächeren Verdünnung von 2/5 erzielt wurden (siehe Abb. III).

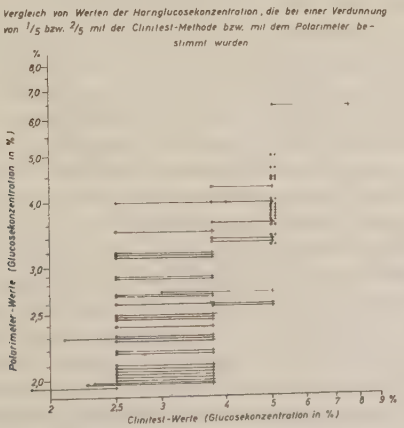

ABBILDUNG III

Erklärung zu Abb. III:
CLINITEST-Werte bei der Verdünnung 1/5 : +
CLINITEST-Werte bei der Verdünnung 2/5 : ●

Die mit Hilfe von 2 Verdünnungen mit der CLINITEST-Methode ermittelten Werte der Glucosekonzentration wurden in jenen Fällen durch einen waagerechten Strich miteinander verbunden, in denen die Resultate nicht miteinander übereinstimmten. Bei Übereinstimmung liegen die beiden Symbole (+ bzw. ·) nebeneinander.

Die Unterteilung der Ergebnisse mit diesen zwei verschiedenen Verdünnungsgraden erwies sich bei Berücksichtigung einer Aufstellung über alle von uns durchgeführten Verdünnungen (siehe Abb. IV) als zweckmässig.

Aufstellung über die mit verschiedenen Verdünnungen gewonnenen Clinitest-Resultate bei 50 Harnproben, verglichen mit dem Sollwert der polarimetrisch ermittelten Glucosekonzentrationen.

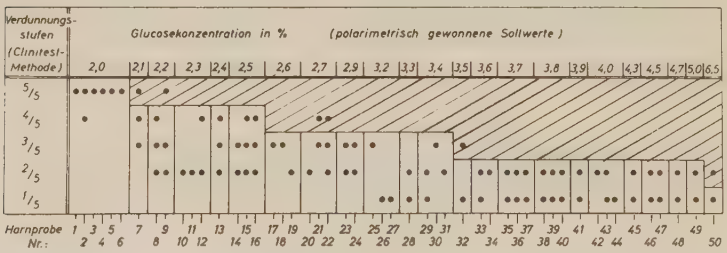

ABBILDUNG IV

Zu Abb. IV sind folgende Erläuterungen zu geben:
Die Punkte innerhalb der verschiedenen Spalten entsprechen jenen CLINITEST-Werten (von den 5 Verdünnungen), die den polarimetrisch gewonnenen Sollwerten der Glucosekonzentration am nächsten kommen. Von links nach rechts sind in dieser Weise die Resultate von 50 Harnproben eingetragen. Bei einem grossen Teil der Proben finden sich mehrere Punkte, senkrecht untereinander geschrieben, da in diesen Fällen die Resultate verschiedener Verdünnungsstufen den Sollwerten gleich gut entsprachen. Nur bis zu einer Abweichung von höchstens 0,15% Glucosekonzentration wurde von einem "gleichen Verhalten" gesprochen; d.h. dann war das Auftreten mehrerer Punkte innerhalb einer Spalte möglich. Höhere Abweichungen innerhalb verschiedener Verdünnungsstufen wurden nicht mehr als "gleiches Verhalten" bezeichnet und ausgewertet. Die schraffierten Bereiche innerhalb der verschiedenen Spalten geben Bezirke an, in denen die als Punkte gekennzeichneten besten CLINITEST-Werte deswegen an sich nicht auftreten durften, weil die Verdünnungen wegen der zu hohen Glucosekonzentration zu schwach waren, mit anderen Worten, weil die Glucosekonzentration auch nach der Verdünnung noch Werte über 2% erreichte.

c) ACETEST.

Eine Wiedergabe der mit dem ACETEST-Verfahren gewonnenen Resultate erübrigt sich. Alle 100 acetonhaltigen Harne ergaben sowohl mit dem ACETEST-Verfahren als auch mit der modifizierten Legal'schen Probe ein positives Ergebnis. Weitere 50 Harne von Diabetikern und nichtdiabetischen Versuchspersonen enthielten weder auf Grund der Resultate der einen noch unter Berücksichtigung der Ergebnisse der anderen Methode Aceton.

IV. DISKUSSION

Von jeher hatte ärztlicherseits das Bedürfnis bestanden, sich bei den für die häufigen Kontrollen der Zuckerkrankheit erforderlichen Untersuchungen möglichst einfacher und genauer Methoden zu bedienen. Wie schon erwähnt, dachte man dabei nicht nur an einen Ersatz herkömmlicher zeitraubender Laboratoriumsmethoden zur Entlastung des Arztes bzw. des Klinikpersonals, sondern vor allem auch an die Möglichkeiten einer Selbstkontrolle der Patienten. Von allen Autoren wurde dabei betont, dass eine solche Selbstkontrolle die regelmässigen ärztlichen Kontrolluntersuchungen nicht ersetzen sondern nur vervollständigen kann, zumal sich sehr bald zeigte, dass zwar zur Bestimmung des Harnzuckers und Harnacetons, nicht aber zur Ermittlung des Blutzuckers zuverlässige Methoden zur Verfügung stehen. Es nimmt nicht wunder, dass sich eine grössere Anzahl von Untersuchern sehr bald mit der Erprobung jener Methoden beschäftigte, deren Prüfung auch zum Gegenstand dieser Arbeit gemacht wurde. So berichteten über Erfahrungen mit CLINISTIX FREE u. Mitarb. (2), COOK u. Mitarb. (3), GRIFFITHS (4), JOHNSON (5), KRACK (6), KULPE (7), RICHTER (8), READHEAD H.H., (9), HUNT u. Mitarb. (11) und READHEAD J.H. u. Mitarb. (10).

Ihre Erfahrungen mit der CLINITEST-Methode teilten unter anderen folgende Autoren mit: BERNHARD (12), BERNHARD u. PICKERT (13), COOK u. Mitarb. (3), DIRR u. ENZINGER (14), GRAY u. Mitarb. (15), KRACK (6), KULPE (7), MALTEN (16), READHEAD J.H., (17), SAMUEL (18), WACHT (19), RICHTER (8), CONSTAM (20), LÜBKEN (21) und LEWY (22).

Berichte über das schon weitgehend in Klinik und Praxis eingeführte ACETEST-Verfahren stammen von FREE u. Mitarb. (2), DIRR u. Mitarb. (14), KRACK (6), KULPE (7), NASH u. Mitarb. (24), RICHTER (8), CONSTAM (20), LÜBKEN (21) und SMITH (25).

Bisher standen jedoch noch eingehende Untersuchungen an einem grossen Patientengut aus, bei denen die Resultate zu den Ergebnissen herkömmlicher Methoden in Beziehung gesetzt wurden. Auch fehlte es noch an Mitteilungen über die mögliche Zeitersparnis bei der Verwendung dieser Methoden und über die Brauchbarkeit für die häusliche Stoffwechselkontrolle durch den diabetischen Patienten.

Im folgenden werden die Ergebnisse der mit den drei Schnell-

diagnostika CLINISTIX, CLINITEST und ACETEST gewonnenen Resultate diskutiert. Dabei wird jeweils zu den in der Einleitung aufgeworfenen Fragen Stellung genommen. Die erste Frage bezog sich auf einen Vergleich der Resultate der Schnelldiagnostika mit den Ergebnissen der herkömmlichen Methoden; die zweite Frage wurde hinsichtlich der womöglich einfacheren und zeitsparenderen Durchführung der Schnellmethode gestellt; die dritte Frage sollte schliesslich dahingehend beantwortet werden, ob die Patienten selbst mit der Anwendung der Schnelldiagnostika vertraut gemacht werden sollen.

A. CLINISTIX:

1. Es unterliegt keinem Zweifel, dass Verfahren, die sich zum Nachweis der Glucose enzymatischer Methoden bedienen, genauere Resultate liefern als die sog. Reduktionsproben. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir darüber hinaus bestätigen, dass dem enzymatischen Glucosenachweis, wie er mit dem CLINISTIX-Verfahren durchgefünrt wird, nicht nur die grössere Spezifität sondern auch eine grössere Empfindlichkeit zukommt. Der Beweis hierfür liegt in der relativ grossen Zahl jener Harne, die mit der Fehling'schen Probe, also einer Reduktionsprobe, und den polarimetrisch gewonnenen Resultaten ein negatives Ergebnis zeigten, bei der Verwendung von CLINISTIX hingegen noch Spuren von Glucose erkennen liessen. Da mit CLINISTIX aber streng spezifisch Glucose angezeigt wird, kann dieser Befund nicht auf dem Vorhandensein irgendwelcher anderer, eine Blaufärbung des Streifens bewirkender Substanzen beruhen und spricht eindeutig für die höhere Empfindlichkeit des CLINISTIX-Verfahrens. Der Abb. I ist zu entnehmen, in welchem Ausmass bei negativen polarimetrisch oder mit Reduktionsproben gewonnenen Resultaten doch noch mit dem Vorkommen geringer Glucosemengen im Harn zu rechnen ist; (auf 502 positive CLINISTIX-Proben kommen in unserem Untersuchungsgut 54 Proben, die sich bei der Verwendung anderer Methoden als "negativ" erwiesen). Haben nun diese Abweichungen, die in immerhin 10% der Fälle zu beobachten waren, eine praktische Bedeutung? Da wir dem CLINISTIX-Verfahren als enzymatischem Test die Spezifität des Glucosenachweises und, wie wir zeigen konnten, auch die höhere Empfindlichkeit zubilligen müssen, kann man die Frage anders stellen: Bedeutet der negative Ausfall der Reduktionsproben und der polarimetrischen Untersuchung in einem solchen Prozentsatz eine wesentliche Schmälerung des Wertes dieser herkömmlichen Proben? Wir glauben diese Frage deshalb verneinen zu müssen, da ja auch im Harn gesunder Menschen geringe Spuren von Glucose enthalten sein können und es durchaus möglich ist, dass das hochempfindliche CLINISTIX-Verfahren solche klinisch nicht interessierende Glucosemengen nachweist. Andererseits ist aber zuzugeben, dass die positiven CLINISTIX-Befunde unserer Untersuchungen bei Diabetikern erhoben wurden, während bei Nichtdiabetikern auch die

CLINISTIX-Methode bis auf eine Ausnahme ein negatives Resultat lieferte. Eine Harnzucker- "Menge", die nicht mit Reduktionsproben und auch nicht quantitativ mit dem Polarimeter nachzuweisen ist, ist zwar für die Beurteilung der Stoffwechselführung von Diabetikern nicht von Bedeutung, jedoch für die Diagnose noch unerkannter Diabetes-Fälle von Wichtigkeit. Eine wesentliche Hilfe vermag hier neben der Beurteilung der Verfärbung des Streifens auch die Bestimmung des Zeitabschnittes, innerhalb dessen die Verfärbung stattfindet, zu geben. Der Abb. I ist eindeutig zu entnehmen, dass bei beinahe allen CLINISTIX-positiven Proben, die sich bei Verwendung der anderen herkömmlichen Methoden als negativ erwiesen, die Verfärbung des Streifens länger als 30 Sekunden benötigte. Umgekehrt erforderte die Verfärbung des Streifens bei Harnen, die auch positive Reduktionsproben und Polarimeterwerte aufweisen, fast ausnahmslos einen kürzeren Zeitraum als 30 - 35 Sekunden. Die Anwendung des CLINISTIX in der Diagnostik wird man also unter zwei Gesichtspunkten sehen müssen. Wenn es bei Routineuntersuchungen in einer Harnprobe zu einer früher oder später einsetzenden Verfärbung des Streifens kommt, wird man in jedem Fall weitere diagnostische Massnahmen einzuleiten haben (in erster Linie Blutzuckerbestimmungen, um die Diagnose eines Diabetes mellitus zu sichern, bzw. auszuschliessen). Für eine solche Anwendung in Praxis, Klinik und bei Reihenuntersuchungen der Bevölkerung bietet sich das CLINISTIX-Verfahren als Methode der Wahl geradezu an (siehe auch Punkt 2.). Die ausserordentliche Empfindlichkeit der Methode erweist sich hier als besonders vorteilhaft, da auch kleinste, nur mit der enzymatischen Methodik erfassbare Harnglucosemengen Anlass zu den erwähnten anderen Stoffwechseluntersuchungen geben sollten. Andererseits wird man bei der Untersuchung von Harnen von Diabetikern bei der Verfärbung des Streifens nach einem längeren Zeitraum als 30 - 35 Sekunden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen, dass die vorhandene Harnglucose nur in Spuren vorliegt, polarimetrisch und mit Reduktionsproben nicht nachweisbar ist und praktisch für eine harnzuckerfreie Einstellung spricht.

2. Die Einführung des CLINISTIX in die Diagnostik ist ausser wegen der unter 1. aufgezeigten Vorteile auch deswegen anzuraten, weil die Methode einfach und zeitsparend zu handhaben ist. Die einfachere Durchführung im Vergleich zu anderen Methoden ergibt sich aus der Tatsache, dass man ohne Apparate, Reagenzien oder eine Kochgelegenheit zu benötigen, die Probe praktisch überall durchführen kann. Ausserdem ist das CLINISTIX-Verfahren zeitsparender. Allein bei einem Vergleich der verschiedenen Methoden ergibt sich, dass im Routine-Betrieb einer Klinik oder Praxis die einzelnen oder auch mehrfach hintereinander durchgeführten CLINISTIX-Proben den mehr Zeit beanspruchenden Reduktionsproben überlegen sind. Bei der Prüfung der Untersuchungszeit

der beiden Methoden ergaben sich folgende Verhältnisse: Bei 10 Harnproben gelingt es, die CLINISTIX-Methode in ca. 3 Minuten durchzuführen, während die Anwendung z.B. des Fehling'schen Verfahrens für die gleiche Zahl Proben ca. 12 Minuten benötigen würde. Dies kommt einer Zeitersparnis von 3/4 der für die Reduktionsmethoden aufgewendeten Zeit gleich.

3. Der Einsatz des CLINISTIX-Verfahrens in der häuslichen Stoffwechselkontrolle des Diabetikers ist nur beschränkt möglich. Er wird nur in jenen Fällen zweckmässig sein, bei denen eine harnzuckerfreie Einstellung gelingt. In der Regel wird man sagen dürfen, dass häusliche Kontrollen mit Hilfe des CLINISTIX-Verfahrens bei dem grössten Teil der insulinspritzenden Diabetiker, bei denen kaum eine aglykosurische Dauereinstellung zu erreichen ist, nicht sinnvoll sein dürfte. Bei Patienten, die mit Diät allein oder mit oralen Antidiabetika behandelt werden und bei denen nach Ansicht der meisten Autoren Harnzuckerfreiheit angestrebt werden soll, könnte man hingegen dieses einfache Verfahren für die allgemeine Fragestellung "wird Glucose ausgeschieden oder nicht?" verwenden. Auf die Problematik, die sich hinsichtlich des Zeitpunktes der Verfärbung ergibt, wurde bereits unter Punkt 1. näher eingegangen.

B. CLINITEST:

1. Das in erster Linie für die häuslichen Kontrollen von Diabetikern gedachte CLINITEST-Verfahren ist eine Reduktionsprobe und deswegen - im Gegensatz zur CLINISTIX-Methode - an sich nicht glucosespezifisch. Dass dies jedoch für die Kontrolle der Stoffwechselführung in der Praxis keinen wesentlichen Nachteil bedeutet, wurde bereits oben unter A 1. dargelegt. Im Vergleich zu der in der Klinik üblichen quantitativen Untersuchungsmethode mit Hilfe des Polarimeters ist das CLINITEST-Verfahren als relativ ungenau zu bezeichnen (vergleiche Abb. II und III). Gemäss den Angaben der Hersteller eignet sich die Probe bei der angegebenen Durchführungsweise nur zur Bestimmung der Harnglucosekonzentration bis zu 2%. Wie der Abb. II zu entnehmen ist, liegt zwar auch - verglichen mit den Polarimeterwerten - hier eine gewisse Streuung innerhalb der Ergebnisse vor, die einen Ersatz des exakten polarimetrischen Verfahrens durch die CLINITEST-Methode in der Klinik verbietet. Für den Zweck einer groben häuslichen Kontrolle des Harnzuckers wäre diese Abweichung vom Polarimeterwert unerheblich. Anders liegen jedoch die Verhältnisse bei der Untersuchung jener Harnproben, die eine Glucosekonzentration von mehr als 2% aufweisen. Weder die vom Hersteller angegebene Beobachtung der Verfärbung, die bei Konzentrationen über 2% von Orange wieder zu Braun wechselt, noch der Ratschlag, von den sonst verwendeten 5 Tropfen Harn 4 durch Wasser zu ersetzen und damit eine Verdünnung auf 1/5 herbeizuführen, vermag

zu befriedigen. Die Abweichung der bei Anwendung dieser Verdünnung errechneten Glucosewerte von den polarimetrisch festgestellten Sollwerten ist erheblich. Gerade bei jenen Werten, die etwa zwischen 2 und 3% Harnzucker liegen, würde eine Verdünnung auf 1/5 eine ausserordentlich grosse Fehlerbreite in der Errechnung mit sich bringen. Wir haben festgestellt, dass jede Verdünnung zur Feststellung höherer Glucosekonzentrationen mit der CLINITEST-Methode Fehler mit sich bringt; die relativ besten Werte gewinnt man aber zweifellos nicht mit der Verdünnung auf 1/5 sondern auf 2/5 oder 3/5. Die 2/5-Verdünnung ist wohl deswegen mehr zu empfehlen, da man mit ihrer Hilfe Glucosekonzentrationen bis zu 5% ermitteln kann, während bei einer Verdünnung auf 3/5, also unter Beibehaltung von mehr als der Hälfte der ursprünglichen Harnmenge in der Probe, nicht einmal eine Glucosekonzentration von 4% (was dem Doppelten der mit der unverdünnten CLINITEST-Methode nachweisbaren Glucosekonzentration entspräche) nachweisen kann. Zu unserer Ansicht bezüglich einer besseren Eignung der 3/5-, aber besonders der 2/5-Verdünnung kamen wir auf Grund der in Abb. IV festgehaltenen Resultate. Die Erklärung dieser Abbildung wurde in Teil II (Methodik) vorgenommen. Aus dieser Abbildung ist zu ersehen, welche Verdünnungsstufen des CLINITEST-Verfahrens, zugeordnet zu bestimmten polarimetrisch festgestellten Glucosekonzentrationen, die zuverlässigsten Resultate liefern. Während die schwächsten Verdünnungen (4/5 und auch 3/5) aus den eben erwähnten Gründen, nämlich wegen des Versagens bei höheren Harnzuckerkonzentrationen, nicht für die Routinekontrollen in Betracht kommen, lässt die 1/5-Verdünnung, wie oben erwähnt, bei den Harnzuckerkonzentrationen von 2 - 3% wegen ihrer aussergewöhnlichen Ungenauigkeit im Stich. Der Vorteil der 2/5-Verdünnung ist einer besonderen Darstellung (Abb. III) zu entnehmen. Wie aus der Erklärung der Abb. III ersichtlich ist, wurden in diesem Schaubild die CLINITEST-Resultate der Verdünnungsstufen 2/5 und 1/5 mit besonderen Symbolen festgehalten und in ein logarithmisches Koordinatensystem eingetragen, auf dessen Ordinate die Polarimeterwerte und auf dessen Abszisse die errechneten CLINITEST-Werte der Glucosekonzentration in % aufgezeichnet wurden. Die Verbindung der beiden Symbole (+ für 1/5- Verdünnung, • für 2/5- Verdünnung) durch einen waagerechten Querstrich bedeutet dementsprechend, dass zwischen den Resultaten der 1/5 - Verdünnung und 2/5 - Verdünnung eine gemäss der Länge des Querstrichs verschieden grosse Differenz besteht. Abgesehen davon, dass für beide Verdünnungen eine erhebliche Streuung der Resultate vorliegt und damit die beschränkte Verwendungsmöglichkeit der CLINITEST-Methode bei Harnzuckerkonzentrationen über 2% demonstriert wird, ist erkennbar, dass die Symbole der 1/5-Verdünnung bei den niedrigeren Sollwerten der Glucosekonzentration (ca. 2 - 3%) in einem viel zu hohen Bereich nach Umrechnung der

CLINITEST-Werte anzutreffen sind, während der Fehler bei der 2/5- Verdünnung wesentlich geringer ist. Im Bereich der polarimetrischen Sollwerte von 3 - 5% ist die Übereinstimmung beider Verdünnungsstufen gut, und keine Verdünnung erweist sich der anderen als überlegen. Für die quantitative Harnzuckerbestimmung in Klinik und Praxis ist das CLINITEST-Verfahren wegen der oben aufgezeigten Mängel, auch bei Verwendung der 2/5-Verdünnung, der Polarimeter-Methode unterlegen.

2. Bei der CLINITEST-Methode handelt es sich, wie schon bei dem CLINISTIX-Verfahren, um eine rasch und einfach durchführbare Probe. Da, wie unter 1. erwähnt, wegen der relativen Ungenauigkeit des Verfahrens eine Anwendung in der Klinik unzweckmässig ist, sind die Vorteile der Schnelligkeit sowie der Unabhängigkeit von einer Kochstelle für die klinische Diagnostik ohne Bedeutung. Für den praktischen Arzt mag ein Vorteil der Methode darin bestehen, dass er das CLINITEST-Besteck in der Arzttasche leicht mit sich führen und, ohne auf eine Stromquelle oder Kochstelle angewiesen zu sein, Harnzuckeruntersuchungen vornehmen kann. Unter 3. ist zu erörtern, inwieweit die Verwendung der Methode für den Patienten nützlich ist.

3. Wie oben ausgeführt, liefert das CLINITEST-Verfahren bis zu einer Konzentration von 2% brauchbare, bei einer Konzentration über 2% relativ ungenaue Werte. Bei Verwendung der von uns vorgeschlagenen 2/5- Verdünnung lässt sich letzterer Fehler zwar nicht beseitigen, jedoch abschwächen. Häusliche Harnzukkerkontrollen durch den Diabetiker sind wünschenswert und sollten, wie es schon in anderen Ländern der Fall ist, zum festen Bestandteil der Betreuung und Behandlung des Diabetikers werden. Eine einfache und saubere Methode, bei der der Patient mit geringen Harnmengen unter hygienischen Bedingungen, unabhängig von einer Kochstelle, Harnzuckerkontrollen durchführen kann, ist für diesen Zweck besonders erwünscht. Den Nachteil einer gewissen Ungenauigkeit des CLINITEST-Verfahrens, das ja die klinischen Kontrollen keineswegs ersetzen, sondern nur ergänzen soll, wird man aus folgenden Gründen in Kauf nehmen dürfen:
Es wird immer schwierig sein, den Patienten von der Notwendigkeit solcher Kontrollen zu überzeugen. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient dieser ärztlichen Anweisung nachkommt, ist um so grösser, je einfacher und angenehmer für den Patienten die Durchführung der Prozedur des Zuckernachweises ist. Diese Bedingungen erfüllt die CLINITEST-Methode in hervorragender Weise. Andererseits sollten ja Harnzuckerkonzentrationen über 2% - also in jenem Bereich, in dem das CLINITEST-Verfahren ungenaue Werte liefert - auch bei insulinspritzenden Zuckerkranken nicht die Regel, sondern die Ausnahme bedeuten. Wenn man eine durchschnittliche tägliche Harnausscheidung von 1500 ccm zu Grunde legt, würde dies bei einer Glucosekonzentra-

tion von 2% einer 24 Stunden-Harnzuckerausscheidung von 30 g entsprechen. Nach allgemeiner Ansicht liegt aber eine solche Glykosurie oberhalb dessen, was man als "Restglykosurie" oder "Sicherheitsglykosurie" dem Diabetiker gelegentlich konzidieren darf. Selbstverständlich kommen besonders bei instabilen Diabetikern vom juvenilen Typ immer wieder einmal Harnzuckerausscheidungen mit Konzentrationen über 2% vor. Der sich mit dem CLINITEST-Verfahren kontrollierende Zuckerkranke hat aber die Möglichkeit, das Vorhandensein einer solchen Glykosurie zu erkennen und entsprechende Massnahmen (bessere Beachtung der Diät, Erhöhung der Insulindosis innerhalb des mit dem Arzt abgesprochenen Rahmens oder Aufsuchen eines Arztes) einzuleiten. Erfahrungsgemäss wird das Auftreten massiver Glykosurien umso geringer werden, je häufiger der Patient seinen Harn untersucht. Mit anderen Worten ist es möglich, mit Hilfe der täglichen CLINITEST-Kontrolle die bestehende Glykosurie in einen Bereich zu drücken, nämlich unter 2% Glucosekonzentration, in dem die Methode am genauesten arbeitet. Unter diesen Einschränkungen halten wir es für richtig, den Patienten mit der Durchführung der CLINITEST-Methode zum Zwecke häuslicher Kontrollen vertraut zu machen.

C. ACETEST:

1. Die Gleichwertigkeit oder gar Überlegenheit der Spezifität des ACETEST-Verfahrens gegenüber den herkömmlichen Methoden zur Bestimmung von Acetonkörpern im Harn ist seit längerem bekannt und im Schrifttum festgehalten worden. Auch an Hand unserer Ergebnisse erwies sich eine vollständige Übereinstimmung der Resultate des ACETEST-Verfahrens mit denen der modifizierten Legal'schen Probe.

2. Aus den unter 1. genannten Gründen sowie wegen der einfachen und schnellen Durchführung der Methode ist die Einführung des ACETESTs in die Diagnostik in Klinik und Praxis zu empfehlen. Wiederum ist schon aus einem Vergleich der Methodik erkennbar, dass sowohl bei Einzeluntersuchungen als auch bei der Testung einer grossen Zahl von Harnproben die Zeitersparnis bei Anwendung des ACETEST-Verfahrens erheblich ist. Während wir für die Durchführung von 10 Legal'schen Proben in der oben beschriebenen Modifizierung 24 Minuten benötigten, ist das Resultat einer gleichen Zahl von Harnuntersuchungen mit Hilfe des ACETEST-Verfahrens nach 2 Minuten zu erhalten. Noch deutlicher wird der Vorteil der ACETEST-Methode jedoch bei einer besonders grossen Reihe von Harnen. Es erwies sich bei der von uns gewählten Zahl von Untersuchungen, dass man die Testungen mit Hilfe des Schnelldiagnostikums in einem 12 mal kürzeren Zeitraum durchführen kann als die Acetonbestimmung mit den älteren Methoden.

3. Es erscheint durchaus zweckmässig, auch den Patienten mit der Durchführung dieser Schnellmethode und der Bewertung ihrer Ergebnisse zum Zwecke häuslicher Kontrollen vertraut zu machen. Besonders für den instabilen insulinbedürftigen Diabetiker wäre es von grosser Bedeutung, auch zwischen den ärztlichen Kontrollen sich ein Bild über die Art und das Ausmass einer möglichen Stoffwechselentgleisung machen zu können. Dies wäre nicht nur wichtig, um bei Vorliegen einer massiven Acetonurie baldmöglichst einen Arzt aufzusuchen. Die Acetonbestimmung durch den Patienten scheint vielmehr auch deswegen vorteilhaft zu sein, weil der geschulte Diabetiker unverzüglich - noch vor der ärztlichen Konsultation - erste Massnahmen gegen einen drohenden Stoffwechselzusammenbruch, d.h. also begrenzte Erhöhung der Insulindosierung und Einschaltung von Hafer-, Obst- Mahlzeiten, selbst einleiten kann.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde über die Ergebnisse von Harnuntersuchungen mit den Schnelldiagnostika CLINISTIX, CLINITEST und ACETEST berichtet, die mit den Resultaten der herkömmlichen Methoden (Probe nach Fehling, Polarimetrische Harnzuckerbestimmung und modifizierte Legal'sche Probe) verglichen wurden. Das Untersuchungsmaterial stammte aus der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, München.

Auf Grund von 1000 Untersuchungen ergab sich, dass mit der CLINISTIX-Methode ein Verfahren zur qualitativen Harnglucosebestimmung zur Verfügung steht, das glucosespezifisch, sehr empfindlich und zeitsparend ist. Die CLINISTIX-Methode ist deshalb für Routineuntersuchungen des Harns auf Glucose in grossen Krankenanstalten und für Reihenuntersuchungen der Bevölkerung zu empfehlen. Zur häuslichen Selbstkontrolle des Diabetikers ist das CLINISTIX-Verfahren wohl nur für Patienten mit einer harnzuckerfreien Stoffwechseleinstellung anzuraten. Hingegen gibt die bei 502 Patienten geprüfte CLINITEST-Methode - zur schnellen quantitativen Bestimmung des Harnzuckers - dem Diabetiker die Möglichkeit, sich ohne grossen Aufwand schnell und sauber über seine Harnzuckerausscheidung zu informieren. In der Klinik und Praxis wird man jedoch die bewährte Methode der polarimetrischen Harnglucosebestimmung bevorzugen, da das CLINITEST-Verfahren eine Zuckerkonzentration über 2% nur sehr ungenau erfasst.

Die Resultate der rasch durchführbaren ACETEST-Methode bei 50 Kontrollen, verglichen mit den Ergebnissen der modifizierten Legal'schen Probe, ergaben eine vollkommene Übereinstimmung. Die Durchführung und Problematik dieser Untersuchungsmethoden wurde unter Berücksichtigung des vorliegenden Schrifttums eingehend diskutiert.

Herrn Prof. Dr. W. SEITZ danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Prof. Dr. N. ZÖLLNER für die Erlaubnis, die Untersuchungen in seinem Labor durchzuführen. Herrn Dr. H. MEHNERT danke ich für seinen Rat und sein stetes Interesse am Fortgang der Untersuchungen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

(1) NOTZ, H.: Persönliche Mitteilung

(2) FREE, A.H., ADAMS, E.C., KERCHER, M.L., FREE, H.M. u. COOK, M.H.: Clinical Chemistry, Vol. 3 Nr. 3, 716 (1957)

(3) COOK, M.H., FREE, M.H. und GIORDANO, A.S.: Am. J. Med. Techn. XII, 19, (1953)

(4) GRIFFITHS, W.J.: Practitioner, 184, 390, (1960)

(5) JOHNSON, S.: Diabetes, 9, 1, (1960)

(6) KRACK, N.: Erfahrungsheilkunde, VI, 128, (1957)

(7) KULPE, W.: Berl. Med., 9, 444, (1958)

(8) RICHTER, R.H.H.: Gynäkologia Vol. 149, 5, 270, (1960)

(9) READHEAD, H.H.: Brit. Med. J. 3, 695, (1960)

(10) READHEAD, J.H. u. REID J.J.A.: Brit. Med. Clin. Pract., Vol. 15, 1, (1961)

(11) HUNT, J.A., GRAY, C.H. u. THOROGOOD, D.E.: Brit. Med. J. 9, 586, (1956)

(12) BERNHARD, H.: Der Diabetiker, 5, 101, (1958)

(13) BERNHARD, H. u. PICKERT, H.: Ärztl. Wschr. 38, 838 (1958)

(14) DIRR, K. u. ENZINGER, R.: Münch. Med. Wschr. 39, 1128, (1954)

(15) GRAY, C.H. u. MILLAR, H.R.: Brit. Med. J. 6, 1361, (1955)

(16) MALTEN, H.: Der Landarzt, 31, 619 (1955)

(17) READHEAD, I.H.: Brit. Med. J., 99, 695, (1955)

(18) SAMUEL, K.: Berl. Med., 5, 40, (1957)

(19) WACHT, T.: Der Diabetiker, 8, 252, (1958)

(20) CONSTAM, G.R.: Therapie des Diabetes mellitus, B. Schwabe u. Co., Basel (1950)

(21) LÜBKEN, W.: Diabetes mellitus, Praxis, Klinik, Produktive Fürsorge, Hippokrates Verlag Stuttgart (1960)

(22) LEWY, H.: Das Ärztliche Laboratorium, 10, 290, (1960)

(23) FREE, H.M., SMEBY, R.R., COOK, M.H. u. FREE, A.H.: Clinical Chemistry, Vol. 4, Nr. 4, 323 (1958)

(24) NASH, J., LISTER, J. u. VOBES, D.H.: The Lancet 4, 801, (1954)

(25) SMITH, M.J.A.: Technical Methods, 2, 101, (1956)

LEBENSLAUF

Am 12. Juni 1934 wurde ich, Walburga Wirth, geb. Funeck als erste Tochter des Facharztes für Zahn- und Kieferkrankheiten Dr. med. Ernst Funeck und seiner Ehefrau Elsa in Rumburg im Sudetenland geboren. Zur Volksschule ging ich in Komotau, ebenfalls im Sudetenland, da meine Eltern dorthin übersiedelten. Nach der Ausweisung 1946 besuchte ich zuerst in Rosenheim und später in Burghausen an der Salzach das Humanistische Gymnasium. Im Juli 1953 legte ich die Reifeprüfung ab und begann im November des gleichen Jahres mit dem Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Nach dem Sommersemester 1956 bestand ich das Physikum und heiratete im November 1956 den Goldschmied und Metallbildhauer Nikolaus Wirth. Im Juni 1960 beendete ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen an der Universität München. Die Medizinalassistentenzeit begann ich am 1. November 1960 an der Medizinischen Universitätspoliklinik München, von Juni bis August 1961 war ich an der Dermatologischen Klinik der Universität und seit August 1961 an einer gynäkologischen Privatklinik in München tätig.